

Aus der Medizinischen Forschung der Schering AG
Berlin

Leiter der medizinischen Forschung:
Priv. Doz. Dr. med. Martin Kramer

Blutkinetische Untersuchungen
mit dem Radioisotop Xe^{133} im Tierversuch

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Will
aus München

1967

Aus der Medizinischen Forschung der Schering A G

Berlin

Leiter der medizinischen Forschung:

Priv.Doz.Dr.med.Martin Kramer

Blutkinetische Untersuchungen mit dem Radioisotop Xe^{133}
im Tierversuch

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Will

aus München

Dekan: Professor Dr.med.Alfred N.Witt

Referent: Priv.Doiz.Dr.med.Martin Kramer

Korreferent: Professor Dr.med.Heinz Oeser

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.



Promoviert am: 6. 6. 1967

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung

1. Problemstellung..... 1
2. Überblick über Methoden der
Durchblutungsmessung..... 2
 - a) Meßmethoden, bei denen die Gefäße
unverletzt bleiben..... 2
 - b) Meßmethoden, bei denen die Gefäße
eröffnet werden..... 4

II. Meßmethode

1. Der Szintillationszähler..... 6
2. Das Bubble-Flow-Meter..... 8

III. Versuche und Ergebnisse

1. Versuchsreihe

Messung der Elimination von Xe^{133} nach
Injektion in verschiedene Gewebe

- a) in die Muskulatur.....10
- b) in die Bauchhöhle.....11
- c) in das subkutane Gewebe des Nackens...12
- d) in das subkutane Gewebe des Ober-
schenkels.....12

2. Versuchsreihe

Messung der Elimination von Xe^{133} aus dem
Muskel bei normaler, behinderter und
forcierter Atmung

- a) Aktivitätsmessung im extrakorporalen
Kreislauf bei A. carotis -
V. iugularis Shunt.....13
- b) mechanische Einschränkung der
Lungenfunktion.....14
- c) Forcierung der Atmung durch
Pharmaka und CO_215

3. Versuchsreihe

Messung der Schnelligkeit des Xe^{133} Abtransportes bei veränderter peripherer Durchblutung.

a) Versuche an Ratten

α) Ischämieversuch.....17

β) Steigerung der Durchblutung mit
Pharmaka.....18

γ) durch Strom und Strychnin hervorgerufene
Kontraktionen.....18

δ) Arbeitsversuch.....21

b) Versuche mit Hunden bei gleichzeitiger
Kontrolle der Durchblutung durch ein Bubble-
Flow-Meter.

α) mechanische Behinderung der Blutzufuhr...24

β) pharmakologische Beeinflussung der
Durchblutung.....26

IV. Diskussion.....28

V. Zusammenfassung.....34

VI. Literatur.....35

I. Einleitung

1. Problemstellung

In den letzten Jahren wurden mit der Entwicklung der Isotopentechnik Verfahren zur Durchblutungsmessung entwickelt, die auf der Gewebesclearance beruhen. Dabei wird eine kleine Menge einer isotonen, radioaktiven Lösung in ein beliebiges Organ injiziert und mit der Szintillationssonde ihr Verschwinden durch Abtransport in Blut und Lymphe gemessen. Die Schnelligkeit ihres Transportes ist dann ein Maß für die Größe der Durchblutung, die aus dem Verlauf der Aktivitätsabfallkurve auch rechnerisch ermittelt werden kann, wobei das Fick'sche Prinzip zu Grunde liegt. Das Fick'sche Prinzip besteht darin, daß in dem Organ, dessen Durchblutung gemessen werden soll, eine bestimmbare Menge einer Indikatorsubstanz in das Blut aufgenommen oder vom Blut abgegeben wird. Die Durchblutung läßt sich dann aus der Differenz der Konzentrationen im zufließenden und abfließenden Blut berechnen. Auf dieser Methodik basiert auch eine Arbeit der Dänen N. A. LASSEN, J. LINDBJERG und O. MUNCK, die im März 1964 im Lancet veröffentlicht wurde. Diese Autoren prüften, ob man mit Hilfe der Gewebesclearance absolute Werte für die lokale Durchblutung und auf Grund der Höhe der reaktiven Hyperämie klare Unterschiede zwischen Beinen mit normaler Durchblutung und Beinen mit verschließenden Gefäßkrankheiten finden konnte.

Zu diesem Zweck untersuchten sie 46 gesunde Personen und 13 Patienten, die nachgewiesenermaßen an Verschußkrankheiten der A. femoralis mit Claudicatio intermittens litten. Sie injizierten dabei Xe^{133} gelöst in phys. NaCl-Lösung in den M. tibialis ant. und maßen danach 5 Minuten lang den Aktivitätsabfall.

Dann wurde momentan eine Blutdruckmanschette oberhalb des Knies auf einen Druck von 250 mmHg aufgeblasen. Während der Dauer der Ischämie wurden die Patienten aufgefordert, ihren Fuß auf und ab zu bewegen. Nach 80 - 100 Bewegungen waren keine weiteren mehr möglich. In diesem Augenblick - nach etwa 2 Minuten Ischämie - wurde die Manschette plötzlich gelockert und der Aktivitätsabfall von Xe^{133} während der folgenden Hyperämie 5 oder 10 Minuten gemessen.

Bei der Auswertung der Versuche konnten die Autoren für die Ruhedurchblutung keinen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Kranken feststellen, während sie nach der in Ischämie geleisteten Arbeit bei den Gesunden eine dreimal so hohe Durchblutung registrieren konnten.

Zweck unserer Arbeit war es, diese elegante Methode in Tierversuchen auf ihre Brauchbarkeit hin zu untersuchen.

2. Überblick über Methoden der Durchblutungsmessung

Bevor wir über unsere eigenen Versuche berichten, möchten wir im folgenden noch kurz auf die bisher üblichen Methoden der Durchblutungsmessung hinweisen. Man kann alle Verfahren grob in 2 Gruppen unterteilen. Bei der einen können die Gefäße intakt bleiben, bei der anderen Gruppe müssen die Gefäße eröffnet werden.

a) Meßmethoden, bei denen die Gefäße unverletzt bleiben.

Dazu zählt die N_2O -Methode nach Kety und Schmidt, die sich besonders gut zur Bestimmung der Gehirndurchblutung eignet. Läßt man ein Gemisch von 15% N_2O in Luft atmen, so steigt die Konzentration des Fremdgases im Arterienblut (C_A) langsam an. Der Gehalt im Venenblut (C_V) hinkt nach, da das Gewebe sich mit N_2O auflädt.

Nach etwa 10 Minuten ist das Gewebe mit N_2O völlig gesättigt; folglich wird $C_V = C_A = \text{Endkonzentration } C_{Vn}$. Da Versuche gezeigt haben, daß die Löslichkeit des Gases im Gehirngewebe praktisch identisch ist mit der Löslichkeit des Gases im Blut, ist es rechnerisch besonders einfach, die Hirndurchblutung zu ermitteln.

Bei der recht verlässlichen Verschlußplethysmographie wird der venöse Abfluß durch eine Staumanschette um die Hand oder den Oberarm zeitweise unterbrochen. Das Blut strömt mit unverminderter Geschwindigkeit von der Arterienseite in die Hand, solange die Venenwände schlaff sind. Die Hand schwillt und verdrängt ein dem Blutstrom gleiches Volumen aus dem Plethysmographenraum in die Meßeinrichtung. Die Manschette muß geöffnet werden, ehe das Venenbett prall gefüllt ist. Die Registrierung ergibt ein Sägezahnmuster mit der Zeit als Abszisse und dem Volumen als Ordinate.

Bei der Rein'schen Thermostromuhr liegt zwischen zwei gegeneinandergeschalteten Thermoelementen ein Heizelement konstanter Leistung. Die unterschiedliche Kühlung der Thermoelemente ist eine Funktion der Gefäßdurchblutung. Die Thermosonde von Hensel ist eine Funktionsnadel, die ein Differentialthermometer und ein Heizelement enthält. Die Nadel wird z.B. in die Muskulatur eingestochen. Bei konstanter Heizung ist die Temperaturerhöhung an der geheizten Meßstelle gegenüber der allgemeinen Gewebstemperatur eine Funktion der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes, die von der Durchblutung abhängt.

Schließlich zählt zu dieser Gruppe noch der elektromagnetische Strommesser: Das uneröffnete Gefäß liegt zwischen den Polschuhen eines starken Magneten. Die strömende Elektrolytflüssigkeit des Blutes wirkt wie ein bewegter Leiter. Eine Spannung wird induziert, die mittels Elektroden von der Oberfläche des Gefäßes

abgeleitet werden kann. Diese Spannung ist proportional der Feldstärke des Magneten und der über dem Gefäßdurchmesser gemittelten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

b) Meßmethoden, bei denen die Gefäße eröffnet werden.
Hierher gehört das Bubble-Flow-Meter. Da wir dieses Gerät bei unserer Arbeit verwendeten, beschreiben wir es im nächsten Abschnitt genauer.

Als zweites Verfahren möchten wir das Rotameter anführen: Im senkrecht stehenden konischen Meßrohr stellt sich ein Schwimmer entsprechend der Blutströmungsgeschwindigkeit in verschiedenen Höhen ein. Die Einstellung des Schwimmers kann durch elektrische Transmission fortlaufend registriert werden.

Zu dieser Kategorie gehört auch die Stewart-Hamilton-Methode zur Bestimmung des Minutenvolumens, des Volumens partieller Kreislaufabschnitte und des Blutvolumens. Dabei wird eine abgemessene Farbstoffmenge in eine Armvene injiziert, die durch das strömende Blut verdünnt als Wolke im Blutstrom wandert. Registriert man in der Arterterie mit einer Photozellenanordnung die Passage dieser Farbwolke, so erhält man eine Konzentrationskurve, aus der sich Minutenvolumen und Blutvolumen berechnen lassen.

Die Ludwig'sche Stromuhr besitzt nur noch historisches Interesse. Sie besteht aus zwei hintereinander geschalteten Glasballons, von denen der stromaufwärtsliegende mit Öl gefüllt ist. Sobald das Öl durch das Blut ganz in den anderen Ballon gedrängt ist, werden die auf einer Gummiplatte drehbar angeordneten Gefäße vertauscht. Aus dem bekannten Volumen des Ballons und der Zahl der Schaltungen /min. berechnet sich V/t .

Nach dieser Übersicht über die bisher üblichen Durchblutungsmeßmethoden wollen wir nochmals an die eingangs zitierte Isotopentechnik und die Arbeit der dänischen Autoren erinnern, deren Brauchbarkeit wir im Tierversuch ermitteln wollten.

Dazu führten wir drei Versuchsreihen durch:

In der ersten prüften wir die Elimination von Xe^{133}_{54} aus dem Körper bei Applikation in verschiedene Gewebe.

Die Versuche der zweiten Reihe hatten den Zweck, die Lungenfunktion zu ändern, die neben der Durchblutung den anderen Parameter für die Schnelligkeit des Abtransportes von Xe^{133} darstellt, wobei Radio-Xe immer in gleicher Menge in den Muskel gespritzt wurde.

In der dritten Versuchsreihe wurde dann die Durchblutung der Muskulatur durch die verschiedensten Versuchsanordnungen variiert.

II. Methode

1. Der Szintillationszähler

Wie LASSEN verwandten wir bei unserem Experiment als Indikator Xe_{54}^{133} , gelöst in physiologischer NaCl-Lösung, die im Autoklaven sterilisiert wurde. Es besitzt eine Halbwertszeit von 5,27 Tagen, die bei Versuchen, die nur wenige Stunden dauern, sich nicht durch Aktivitätsabfall bemerkbar macht. Die β -Aktivität beträgt 0,34 MeV, (1 MeV = 10^6 Elektronenvolt) ihre Reichweite ca. 7 mm in H_2O , die γ -Aktivität beträgt 0,081 MeV. Xe^{133} ist ein negativer β -Strahler, das Zerfallsprodukt ist das stabile Cs_{55} . 10 mc sind in ca. 14 ml physiologischer NaCl-Lösung enthalten. Die durch einen Gummistopfen luftdicht verschlossene Ampulle wurde vom Radio-Chemical-Centre in England bezogen. Vorwiegend die γ -Aktivität erfaßten wir mit dem Szintillationszähler, dessen Aufbau und Arbeitsweise wir kurz beschreiben wollen. Er besteht aus einem NaJ Szintillator, der die eingestrahlte Quantenenergie in Lichtenergie umsetzt und einem Photoelektronenvervielfacher. Ein einfallendes Quant gibt im Kristall seine Energie an die Bausteine der Szintillatormaterie ab. Die dadurch entstehenden Ionisations- und Anregungsprozesse führen zur Emission von Lichtquanten, die aus der Photokathode des Photoelektronenvervielfachers Elektronen auslösen. Diese Elektronen erfahren bei ihrem Aufprall auf die Dynoden durch Sekundärelektronenemission eine Verstärkung, die je nach Typ des Vervielfachers eine Verstärkung von 10^6 - 10^{10} ergeben. Dadurch wird das Auflösungsvermögen weitaus größer, als das der Zählrohre. Unter bestimmten Voraussetzungen läßt sich ein Auflösungsvermögen von 10^{-8} sec. erreichen.

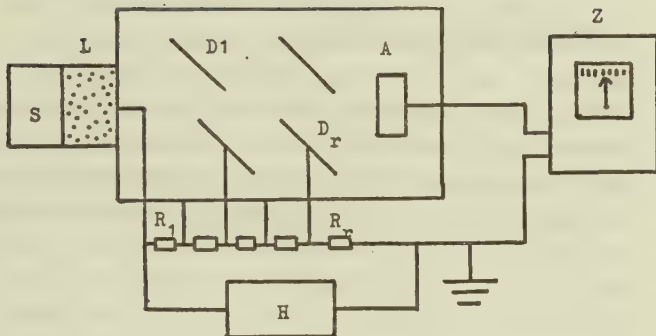


Abb. 1 : Schema eines Szintillationszählers.

S=Szintillator. L=Lichtleiter.

D_1 - D_R =Dynoden. A=Anode. R_1 - R_R =Widerstände.

H=Hochspannungsgerät. Z=Zähler.

Gekoppelt war unser Szintillationszähler mit einem Linearschreiber. In der Regel betrug der Abstand zwischen Kristall und injiziertem Gewebe 5-10 cm. Bei vielen Versuchen benutzten wir jedoch den sogenannten Whole-Body-Counter (Ganzkörperzähler). Er bestand aus einem etwa 20 cm langen Kunststoffzylinder, der auf die senkrecht stehende Szintillationssonde gesetzt wurde und das Versuchstier ganz aufnahm.

Bei der graphischen Auswertung der Versuche wurde auf der Abszisse die Zeit in Minuten oder Sekunden und auf der Ordinate der prozentuale Abfall der Aktivität aufgetragen, wobei der jeweils oberste Ausschlag des geeichten Schreibers 100% entsprach. Die Zeit, in der nur noch 50% der ursprünglichen vorhandenen Aktivität vorhanden war, bezeichneten wir mit H (=Halbwertszeit). Um einen Vergleich der erhaltenen Werte zu ermöglichen,

wurde bei den Ergebnissen jeweils die Kurve oder die Halbwertszeit des i.m. injizierten Xe^{133} hinzugefügt.

2. Das Bubble-Flow-Meter

Im Hauptteil unserer Arbeit wurde zur Kontrolle gleichzeitig neben der Gewebsclearance-Methode auch ein Bubble-Flow-Meter verwendet, dessen Arbeitsweise wir an Hand einer kleinen Skizze erläutern wollen.

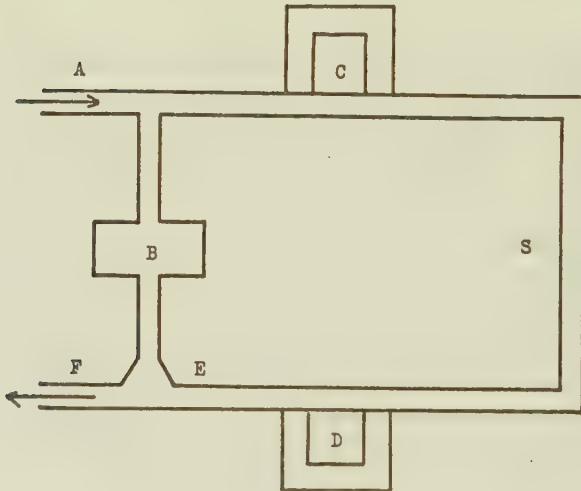


Abb. 2 : Schema des Bubble-Flow-Meters.

Bei A tritt das Blut in das Meßsystem ein, durchläuft die Glasrohrschleife S und die Meßstrecke C-D und wird von F wieder in das Gefäßsystem des Tieres zurückgeleitet. An der Glasrohrschleife S befinden sich bei C und F je eine Photozelle und diesen gegenüber je ein elektrisches Lämpchen, das einen feinen

Lichtstrahl durch das Glasrohr auf die Photozellen schickt. Beim Vorbeigang einer Luftblase an einer Photozelle entsteht an einem Hochohmwiderstand ein Spannungsimpuls von einigen Millivolt, der auf einem Schreibgerät festgehalten wird. Mit dem Blasengeber B wird automatisch eine Luftblase in den vorbeifließenden Blutstrom injiziert. Die Zeit, in der sie die Meßstrecke von C bis D durchläuft, wird von den Photozellen angezeigt. Die Luftblase wird dann bei E von dem Blasenfänger aufgefangen und dem Blasengeber wieder zugeführt.

Als Versuchstiere dienten uns 220 g schwere Ratten und drei 10 kg schwere Hunde. Narkotisiert wurden die Ratten mit 0,005 Nembutal/100 g i.p. und die Hunde mit 0,060 Pernoxton/kg i.m.

III. Versuche und Ergebnisse

1. Versuchsreihe

Messung der Elimination von Xe^{133} nach Injektion in verschiedene Gewebe.

Dabei injizierten wir jeweils 8 Ratten Radio Xe gelöst in 0,1 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung

a) in die Muskulatur des Oberschenkels

b) in die Bauchhöhle

c) in das subkutane Gewebe des Nackens

d) in das subkutane Gewebe des Oberschenkels.

Der Aktivitätsabfall wurde im Whole-Body-Counter gemessen.

Wir sahen einen raschen Aktivitätsabfall des i.p. und s.c. unter die Haut des Oberschenkels applizierten Xe^{133} , während das unter die Haut des Nackens gespritzte Xe^{133} ganz langsam abklang. Die Resorptionsgeschwindigkeit aus der Muskulatur lag dazwischen.

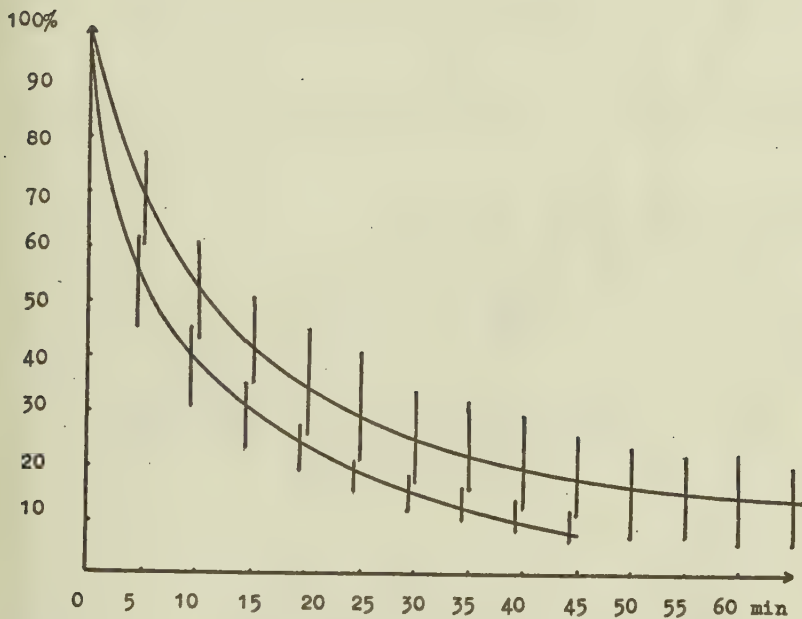


Abb. 3 : Elimination von Xe^{133} nach i.m. (obere Kurve) und i.p. (untere Kurve) Applikation (Mittelwert von 8 Tieren)

Abszisse: Zeit in min.

Ordinate: Prozentualer Abfall der Aktivität.

Halbwertszeit der oberen Kurve 12,3 min.

($\sigma = 3,3$ min.)

Halbwertszeit der unteren Kurve 6,3 min.

($\sigma = 2,4$ min.)

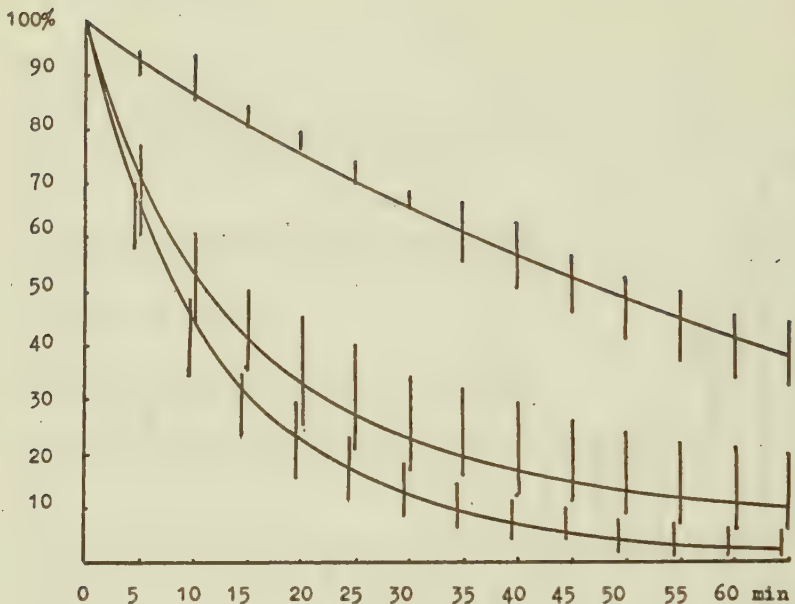


Abb. 4 : Elimination von Xe^{133} nach Injektion
unter die Nackenfalte (oberste Kurve)
in die Femurmuskulatur (mittlere Kurve)
und unter die Haut des Oberschenkels
(untere Kurve)

(Mittelwert von 8 Tieren)

Abszisse: Zeit in min.

Ordinate: Prozentualer Abfall der Aktivität.

Halbwertszeit der obersten Kurve 48 min.

($\sigma = 5,85$ min.)

Halbwertszeit der mittleren Kurve 12,3 min.

($\sigma = 3,3$ min.)

Halbwertszeit der unteren Kurve 8,75 min.

($\sigma = 1,32$ min.)

2. Versuchsreihe

Messung der Elimination von Xe^{133} aus dem Muskel bei normaler, behinderter und forcierter Atmung

a) Aktivitätsmessung im extrakorporalen Kreislauf bei A. carotis - V. iugularis Shunt.

Um uns ein klares Bild darüber zu verschaffen, ob nach der Lungenpassage noch Radio-Xe im Blute kreiste, beschritten wir folgenden Weg:

Wir banden in die A. carotis einer Ratte einen Kunststoffkatheter ein und verbanden diesen mit einem anderen Katheter, der in die V. iugularis externa führte. In diesen extrakorporalen Kreislauf war eine Kunststoffspindel in Serie geschaltet, vor die in Endfensteranordnung die Szintillationssonde montiert war. Mit dieser Anordnung konnte nach i.v. Injektion von großen Dosen Xe^{133} der Radio-Xe-Gehalt des Blutes post pulmonem gemessen werden. Danach wurde in gleicher Versuchsanordnung 3 verschiedenen Ratten hintereinander in den Schwanzvenenkatheter 2,5 μ , 5 μ und 15 μ Adrenalin und unmittelbar an diese Injektion Xe^{133} durch den Schwanzvenenkatheter gegeben. Sinn des letzteren Versuches war es, in steigendem Maße ein Lungenödem zu erzeugen, um damit den Gasaustausch in der Lunge zu verringern. Selbst bei empfindlichster Einstellung des Zählgerätes konnte im Blut nach der Lunge bei normaler Atmung kein Radio-Xe mehr nachgewiesen werden. Daraus folgte, daß bereits bei normaler Atmung in der Lunge das Xe^{133} vollständig eliminiert wurde.

Nach steigenden Dosen von Adrenalin i.v. wurden jedoch folgende Kurven gemessen.

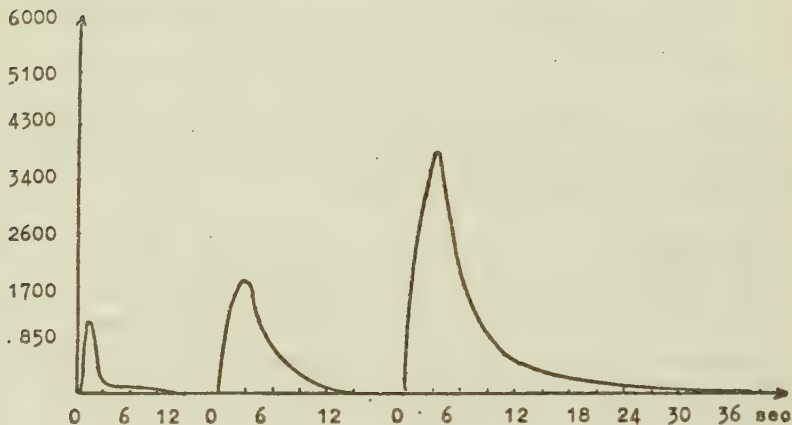


Abb. 5 : Die 3 Kurven geben den Gehalt von Xe^{133} im Blut nach i.v. Gabe von Adrenalin wieder.

Abszisse: Zeit in sec.

Ordinate: Impulse /min.

(von li. nach re. 2,5 μ , 5 μ , 15 μ Adrenalin)

b) Mechanische Einschränkung der Lungenfunktion.

Bei einer narkotisierten Ratte legten wir einen doppel-seitigen Pneumothorax dadurch an, daß wir zwei dicke Kanülen in den Thorax einstachen und liegen ließen. Bei 8 anderen Ratten spritzten wir 5 ml Sesamöl in die re. Thoraxhälfte. Wie in den vorhergehenden Versuchen wurde im Whole-Body-Counter gemessen.

Versuch	Halbwertszeit(H)	Streuung von H
Hydrothorax	19,5 min	$\sigma = 1,41$ min
Pneumothorax	16,0 min	-
Vergleichswert	12,3 min	$\sigma = 3,3$ min

Tab. 1 : Ergebnisse der Versuche mit behinderter Atmung.

Die Versuche mit behinderter Atmung zeigten demnach eine sehr langsame Elimination des Radio Xe.

c) Forcierung der Atmung durch Pharmaka und CO₂

Dienten vorige Versuche zur Verschlechterung der Lungenfunktion, wurden folgende zu deren Intensivierung ausgeführt. Wir versuchten dies einmal pharmakologisch mit 2 Analeptics, dem Micoren (N-Crotonyl-N-aethyl- α -aminobuttersäure-dimethylamid + N-Crotonyl-N-propyl- α -aminobuttersäure-dimethylamid) und dem Lobelin. Dabei ermittelten wir in Vorversuchen die Dosis, die zur Atemfrequenzsteigerung der Ratten führte (Micoren 22,5 mg, Lobelin 0,4 mg). Beide Pharmaka wurden i.v. gegeben, wegen der kurzen Wirkungsdauer von Lobelin dieses durch einen Schwanzvenenkatheter der im Whole-Body-Counter steckenden Ratte unmittelbar bei Beginn der Messung. Xe¹³³ gelöst in 0,1 ml physiologischer NaCl-Lösung wurde dabei wieder wie in folgenden Versuchen i.m. gegeben.

Versuch	Halbwertszeit(H)	Streuung von H
Micoren	7,9 min	$\sigma = 0,5$ min
Lobelin	4,75 min	$\sigma = 0,55$ min
Vergleichswert	12,3 min	$\sigma = 3,3$ min

Tab. 2 : Ergebnisse mit forcierter Atmung (Micoren/
Lobelin)

Im Gegensatz zu den vorigen Versuchen erfolgte hier die Elimination besonders nach Lobelingabe sehr rasch.

In einer zweiten Versuchsreihe wollten wir die Atmung mit $\text{CO}_2/\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ Gemischen forcieren. Zu diesem Zweck wurden kleine (120 g) Ratten in ein Glasgefäß gesteckt, das mit einem Narkosegerät kommunizierte, mit dem sich leicht die gewünschten Gasgemische einstellen ließen. Die Szintillationssonde wurde dabei vor die injizierte Stelle der Femurmuskulatur gestellt. Es muß hier besonders betont werden, daß bei dieser Versuchsreihe nur halb so schwere Ratten Verwendung fanden wie bei allen anderen Versuchen an Ratten. Der Grund lag in der Kleinheit der Apparatur. Die Ergebnisse zeigen nämlich einen sehr deutlichen Unterschied zu den anderen Versuchen.

Gasgemisch	Halbwertszeit
5 l O_2 + 0,1 l CO_2	4 min
2 l O_2	4,5 min
3 l O_2 + 7 l N_2O + 0,1 l CO_2	3 min
3 l O_2 + 7 l N_2O + 0,2 l CO_2	3 min
Vergleichswert	3 min

Tab. 3 : Ergebnisse der Versuche mit forcierter Atmung ($\text{CO}_2/\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ Gemischen)

Die Halbwertszeiten lagen bei dieser Reihe alle dicht beisammen, was den Schluß zuließ, daß verstärkte Ventilation keinen Einfluß auf die Schnelligkeit der RA Xe Elimination hat.

3. Versuchsreihe

Messung der Schnelligkeit des Xe^{133} Abtransportes bei veränderter peripherer Durchblutung.

In der letzten Versuchsreihe variierten wir bei konstanter Lungenfunktion die Durchblutung der Skelettmuskulatur auf rein mechanischem und pharmakologischem Wege. Wir benutzten dafür wieder narkotisierte Ratten (250g) und für die pharmakologischen Versuche zudem noch 3 ca. 10 kg schwere narkotisierte Hunde.

a) Versuche an Ratten

α) Ischämieversuch

Die Durchblutung der Oberschenkelmuskulatur einer Ratte wurde einmal durch ein Gummiband unterbrochen, das die A. femoralis komprimierte und durch Öffnen einer arretierenden Arterienklemme momentan gelockert werden konnte. Xe^{133} wurde in den ischämischen Muskel gegeben und nach ca. 12 Minuten die Stauung geöffnet. Mit diesem Versuch ließ sich auch beweisen, daß eine Diffusion von Xe durch die Haut des Tieres nicht stattfand.

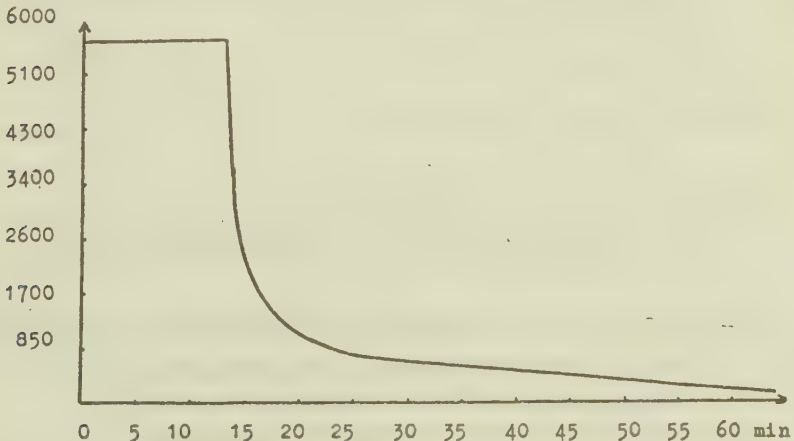


Abb. 6 : Ischämieversuch. Elimination von Xe^{133} nach Öffnen einer 12 min. dauernden Kompression der A. femoralis

Abszisse: Zeit in min.

Ordinate: Impulse/min. Halbwertszeit = 1,5 min.

(3) Steigerung der Durchblutung mit Pharmaka.

In einer anderen Versuchsreihe sollte die Durchblutung der Skelettmuskulatur durch verschiedene Pharmaka verändert werden. Die Abnahme der Aktivität wurde bei den Ratten wieder im Whole-Body-Counter gemessen.

Im einzelnen gaben wir Ratten:

- a) 1 γ Adrenalin i.v.
- b) 6 γ Hydergin i.m.
- c) 1 γ Prostigmin + 16 mg Acetylcholin i.v.
- d) 6 γ Hydergin i.v.

Pharmakon	Halbwertszeit(H)	Streuung von H
1 γ Adrenalin i.v.	13,3 min	σ = 4,65 min
6 γ Hydergin i.m.	7,7 min	σ = 1,2 min
1 γ Prostigmin + 16 mg Acetylcholin i.v.	5,35 min	σ = 0,26 min
6 γ Hydergin i.v.	6,3 min	σ = 1,92 min
Vergleichswert	12,3 min	σ = 3,3 min

Tab. 4 : Ergebnisse, die durch die Steigerung der peripheren Durchblutung mit Pharmaka gewonnen wurden.

γ) Durch Strom und Strychnin hervorgerufene Kontraktionen.

Im folgenden beschreiben wir noch ein paar Versuche, bei denen zum Teil mit recht massiven Mitteln die Durchblutung der unteren Extremität gefördert oder gehemmt wurde, was sich dann natürlich auch in der Schnelligkeit des Aktivitätsabfalles bemerkbar machen mußte.

In einem Falle bemühten wir uns, bei einer narkotisierten Ratte durch Strychninsulfat Kontraktionen der Skelettmuskulatur zu erzielen. Zu diesem Zweck wurde dem in einem Zwangskäfig hängenden Tier Xe^{133} i.m. gespritzt und, nachdem die Aktivität ein wenig abgefallen war, durch einen Schwanzvenenkatheter 0,5 mg Strychninsulfat gegeben.

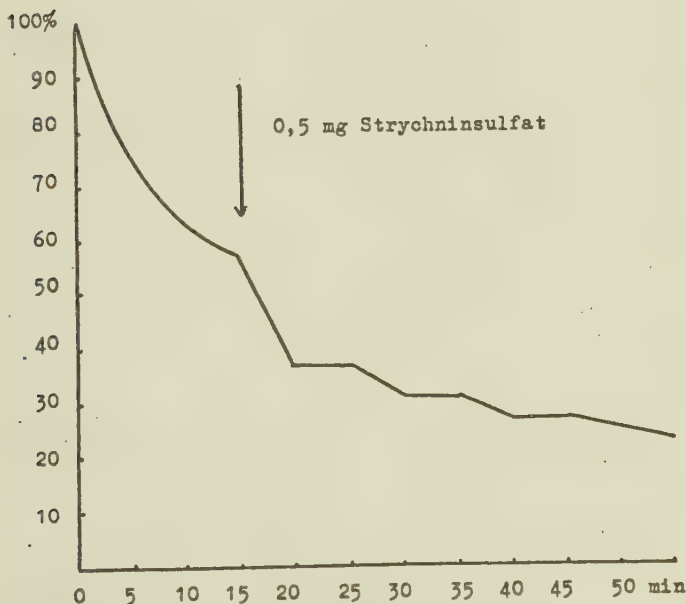


Abb. 7 : Abfall von Xe^{133} im Muskel nach Gabe von 0,5 mg Strychninsulfat. Jeder Knick im Kurvenverlauf entspricht einer Kontraktion.
Abszisse: Zeit in min.
Ordinate: Prozentualer Abfall der Aktivität.

Kontraktionen der Skelettmuskulatur erreichten wir in einer anderen Anordnung dadurch, daß wir der Ratte in den mit Xe^{133} injizierten Muskel 2 Kanülen stachen und diese an einen Rechteckkreisstromerzeuger angeschlossen. Wir warteten wieder, bis die Aktivität etwas abgefallen war, dann wurde der Generator für einige Minuten eingeschaltet. Die Spannung betrug 4 Volt, eine Periode dauerte 20 msec.

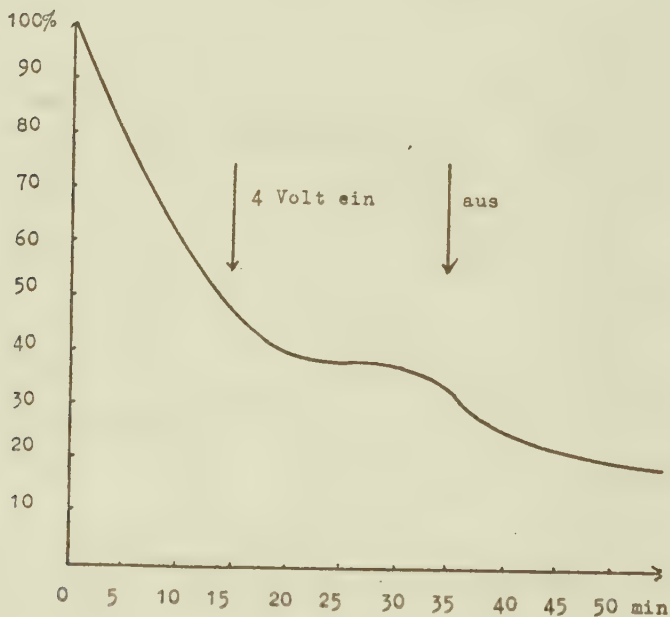


Abb. 3 : Abfall von Xe^{133} im Muskel, wobei an der angezeigten Stelle Dauerkontraktionen durch Rechteckstromreize gesetzt wurden.

Abszisse: Zeit in min.

Ordinate: Prozentualer Abfall der Aktivität.

8) Arbeitsversuch

Dienten die beiden eben beschriebenen Versuche dazu, die Durchblutung zeitweise zu drosseln, so sollte im nächsten die Durchblutung der unteren Extremität nachhaltig gesteigert werden. Wir versuchten dies dadurch zu erreichen, daß wir die Ratte zu einer maximalen Arbeit zwangen, um den Muskel maximal zu kapillarisieren. Da es aber technisch schwierig gewesen wäre, während der Arbeit den Aktivitätsabfall zu messen, spritzten wir das Radio-Xe erst in die Muskulatur des Oberschenkels, nachdem das Tier total erschöpft war. Für den Versuch wählten wir eine große, 400g schwere Ratte aus, narkotisierten sie und stachen links und rechts der unteren Abschnitte der Lendenwirbelsäule, also den Austrittsstellen der Nn. spinales für die untere Extremität, ganz feine Elektroden ein. Das Tier wurde in einen Zwangskäfig gesperrt, die Hinterbeine zusammengebunden, daran ein Faden befestigt, der über eine Rolle über den Kopf des Tieres hinwegführte und an dem wir ein Gewicht von 150g befestigten. Die Elektroden wurden mit dem schon erwähnten Rechteckstromgenerator verbunden. Die Reizspannung betrug diesmal nur 0,5 Volt, die Frequenz 50 Hz. Beim Einschalten kontrahierten sich die Strecker der unteren Extremität, das Gewicht wurde nach oben gezogen, darauf wurde der Stromkreis unterbrochen, das Gewicht zog die Beine wieder in Beugstellung. Das Experiment wurde so lange fortgesetzt, bis das Tier erschöpft war. Daran schloß sich sofort die Messung an:

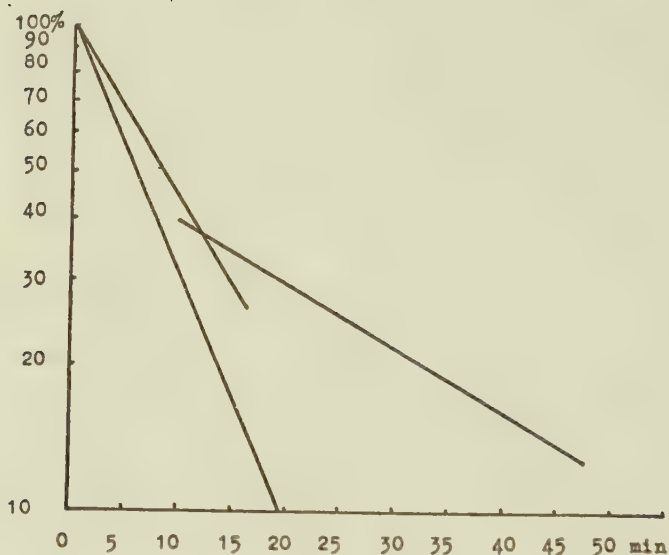


Abb. 9 : Obere Kurve zeigt den Abfall von Xe^{133} vor, untere Kurve nach der Arbeit.

Halbwertszeit der oberen Kurve 8,5 min.,
der unteren Kurve 6,5 min.

Abszisse: Zeit in min.

Ordinate: Logarithmischer Maßstab für den
prozentualen Abfall der Aktivität.

b) Versuche mit Hunden bei gleichzeitiger Kontrolle
der Durchblutung durch ein Bubble-Flow-Meter.

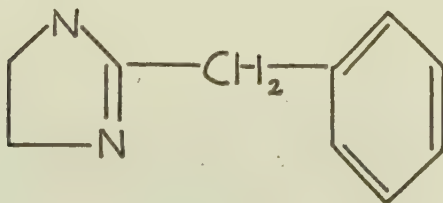
Für diese Versuchsreihe verwandten wir 3 Hunde von ca. 10 kg Gewicht. Bei diesen Versuchstieren banden wir unterhalb des Ligamentum inguinale in den Verlauf der A. femoralis ein Bubble-Flow-Meter ein, nachdem die Tiere zuvor mit Pernoxton (60mg/kg) narkotisiert und mit 10 mg heparinisiert worden waren. Durch diese

Anordnung ließ sich exakt die Durchblutung der unteren Extremität messen, während simultan der Aktivitätsabfall des i.m. injizierten Xe^{133} Ausdruck der durch Pharmaka oder mechanisch veränderten Durchblutung sein sollte. Durch Zuschrauben einer Schlauchklemme am ableitenden Schlauch des Bubble-Flow-Meters war überdies eine genau kontrollierbare, willkürliche Drosselung der Durchblutung möglich, während Injektionen in den zuführenden Schlauch des Bubble-Flow-Meters eine exakte i.a. Applikation der Pharmaka gewährleisteten. Vor die injizierte Stelle des Muskels setzten wir die Szintillationssonde. Der Zeitpunkt der Applikation des Pharmakons lag dabei nach der Xe^{133} Injektion.

Wir injizierten:

- a) 4 γ Arterenol i.a.
- b) 7,5mg Tolazolin i.a.

Formel von Tolazolin:



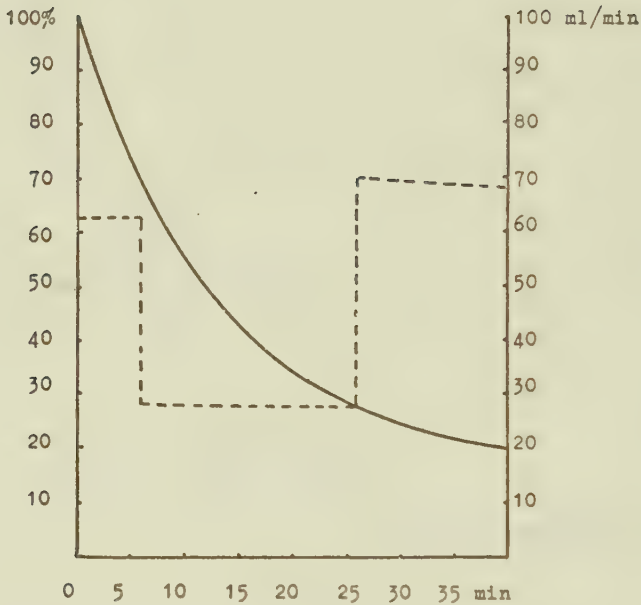


Abb. 10 : Abfall des i.m. injizierten Xe^{133}
(ausgezogene Linie), wobei die Blutzufuhr zur unteren Extremität mit einer Schlauchklemme im Bubble-Flow-Meter zeitweilig gedrosselt wurde.
(gestrichelte Linie)
Abszisse: Zeit in min.
Ordinate: li.: Prozentualer Abfall der Aktivität.
Ordinate: re.: Durchblutung in ml/min.

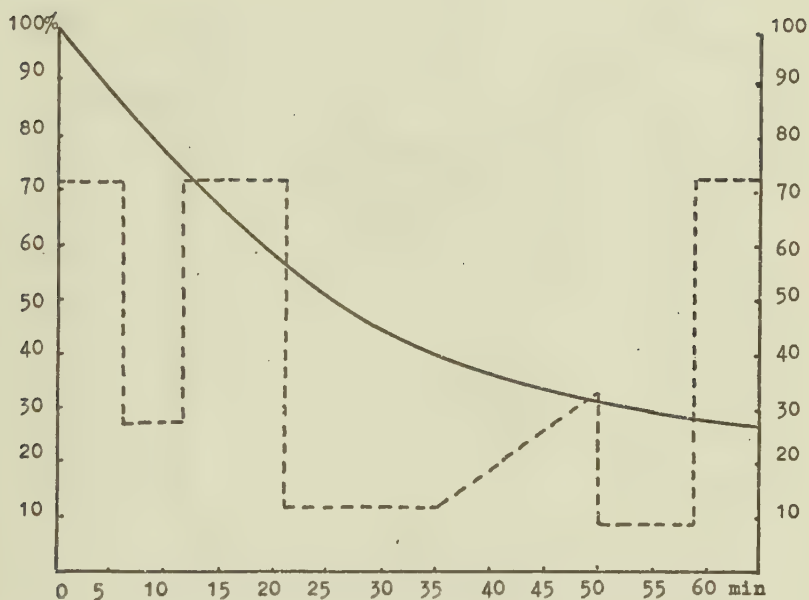


Abb. 11 : Abfall des i.m. injizierten Xe^{133}
 (ausgezogene Linie), wobei die Blut-
 zufuhr zur unteren Extremität mit
 einer Schlauchklemme im Bubble-Flow-
 Meter zeitweise gedrosselt wurde.
 (gestrichelte Linie)
Abszisse: Zeit in min.
Ordinate: li.: Prozentualer Abfall der
 Aktivität.
Ordinate: re.: Durchblutung in ml/min.

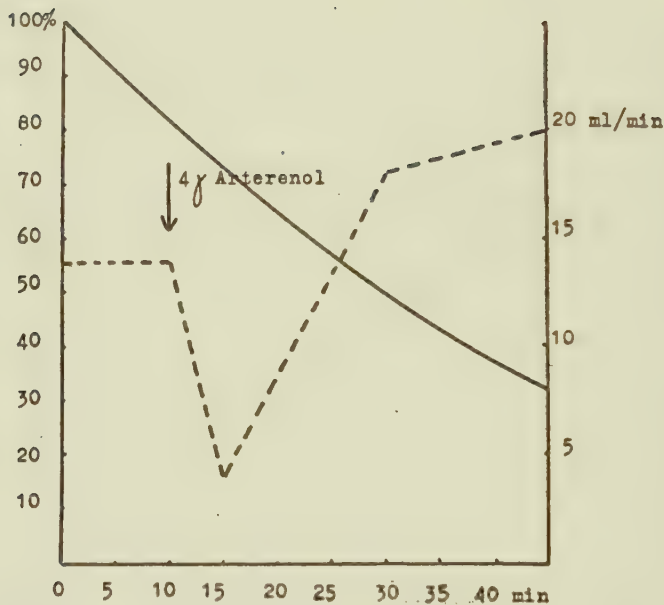


Abb. 12 : Abfall des i.m. injizierten Xe^{133}
 (ausgezogene Linie), wobei die Blutzufuhr zur unteren Extremität durch 4γ Arterenol i.a. gegeben verändert wurde.
 (gestrichelte Linie)
Abszisse: Zeit in min.
Ordinate: li.: Prozentualer Abfall der Aktivität.
Ordinate: re.: Durchblutung in ml/min.

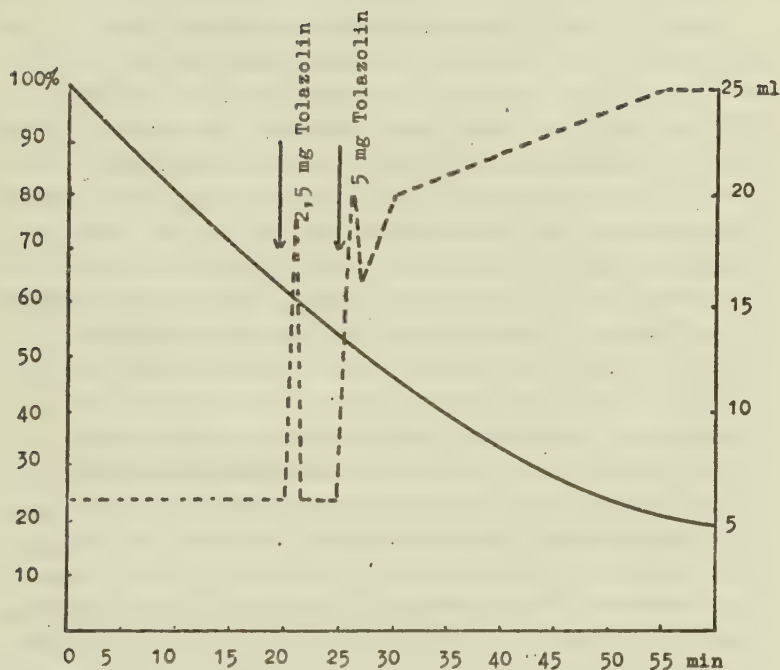


Abb. 13 : Abfall des i.m. injizierten Xe^{133}
 (ausgezogene Linie), wobei die Blut-
 zufuhr zur unteren Extremität durch
 7,5 mg Tolazolin i.a. gegeben verändert
 wurde. (gestrichelte Linie)
Abszisse: Zeit in min.

Ordinate: li.: Prozentualer Abfall der
 Aktivität.

Ordinate: re.: Durchblutung in ml/min.

IV. Diskussion

Beim Vergleich der erhaltenen Kurven der 1. Versuchsreihe miteinander, wobei der Abfall des i.m. injizierten Xe^{133} als Ausgangspunkt dienen mag, imponierte der rasche Aktivitätsabfall des i.p. und s.c. unter die Haut des Oberschenkels applizierten Xe^{133} , während das unter die Haut des Nackens gespritzte Xe^{133} ganz langsam abklang. Eine Lösung in die Bauchhöhle gespritzt, findet hier einen großen Verteilungsraum und eine große resorbierende Fläche; deswegen war der schnelle Abfall der Aktivität nach solchen Applikationsarten nicht verwunderlich. Leicht erklärlich schien auch der langsame Abfall des unter die Nackenhaut injizierten Xe^{133} . Als Edelgas löst es sich besonders gut in Fett. So ist der Fett-Gewebe-Blutverteilungskoeffizient 7,94, während er für Skelettmuskulatur-Blut 0,65 beträgt. Unter der Nackenhaut von 220 g schweren Ratten liegt ein Fettpolster, das das Edelgas Xe dem raschen Abtransport durch das Blut entzog. Dazu kam noch die extrem schwache Durchblutung des Fettgewebes. Dagegen schwerer zu klären war der schnelle Abfall des unter die Haut des Oberschenkels injizierten Xe^{133} . Zwar ist an dieser Stelle kein Fett vorhanden, doch ist die Durchblutung hier auch minimal. Wahrscheinlich spielte hier aber auch der große Verteilungsraum, der für die Gaslösung zur Verfügung stand, eine Rolle, da das Fell auf dem Perimysium nur ganz locker sitzt, und es für eine Flüssigkeit leicht sein mußte, sich zwischen beiden Schichten auszubreiten; dabei wurde aber die resorbierende Oberfläche wieder recht groß.

Die Aktivitätsmessung im extrakorporalen Kreislauf zeigte, daß im Blut nach der Lunge selbst bei kleinster Impulsvorgabe des Zählgerätes nichts mehr

zu messen war, während jedoch die Aktivität des ganzen Körpers im Whole-Body-Counter gemessen recht beträchtlich sein konnte; d.h. unter normalen Umständen war die Lunge in der Lage, das gesamte Xe^{133} im Blut zu eliminieren. Wurde andererseits der Gasaustausch in der Lunge durch steigende Dosen von Adrenalin i.v. beeinträchtigt, ließ sich auch nach der Lungenpassage noch Edelgas nachweisen. Nach H. SELYE rufen hohe Dosen von Adrenalin durch Konstriktion der Lungenarterien ein hämorrhagisches Ödem hervor. Interessanterweise war bei unserem Versuch die Menge Edelgas, die wir in der Spindel maßen, proportional der Menge Adrenalin, das wir durch den Schwanzvenenkatheter gaben, ersichtlich aus den Flächen, die die Kurven beschrieben.

Die Ergebnisse der Versuche mit behinderter Atmung zeigten eine sehr langsame Elimination des Radio Xe (Tab. 1). Wir erklärten dies damit, daß durch den Pneumothorax, bzw. den Hydrothorax die Lunge und damit die abatmende Fläche so beschädigt wurde, daß nach der Lungenpassage das Blut von Xe^{133} nicht vollständig befreit und dadurch dem Xe via Blut ein großer Verteilungsraum zur Verfügung gestellt wurde. Dazu kommt noch, daß das arterielle Blut, das in das mit Xe injizierte Gewebe floß, noch mit Xe beladen war und dadurch nur noch verhältnismäßig wenig Gas wegtransportieren konnte.

Micoren und Lobelin gaben wir, um die Atmung zu forcieren. Micoren wirkt als alkylierte Iminofettsäure direkt auf die entsprechenden Regionen des Hirnstammes, während Lobelin auf das diesen Regionen vorgeschaltete Glomus caroticum wirkt. Vorangehende Versuche haben jedoch gezeigt, daß bereits bei normaler Ventilation Xe vollständig in der Lunge eliminiert wird, folglich muß der deutliche Effekt des

Micorens und der frapppierende Effekt des Lobelins anders als über die Atmung erklärt werden. Wahrscheinlich spielen hier hämodynamische, eventuell gefäß-dilatierende Prozesse eine Rolle, Erscheinungen, die zumindest das Lobelin hervorrufen kann.

Die Halbwertszeiten der folgenden Versuche, bei denen mit verschiedenen CO_2 Konzentrationen in der Inspirationsluft eine Forcierung der Atmung erzielt werden sollte, lagen alle dicht beisammen, was den Schluß zuließ, daß verstärkte Ventilation keinen Einfluß auf die Schnelligkeit der Radio Xe Elimination hat. Die Atmungssteigerung konnten wir bei diesen kleinen Tieren aus technischen Schwierigkeiten quantitativ nicht messen, sondern wir beobachteten lediglich eine Zunahme der Frequenz.

Beim ersten Experiment der dritten Versuchsreihe, bei dem in den ischämischen Muskel einer Ratte Xe^{133} gespritzt worden war, sank während der 12 Minuten dauernden Ischämie erwartungsgemäß die Aktivität nicht, um aber nach Öffnung der Stauung sehr schnell auf 10 % des Ausgangswertes zu fallen. Wir sahen das als Ausdrück der reaktiven Hyperämie an. Allerdings ist auch zu berücksichtigen, daß das Xe^{133} während der langen Ischämie reichlich Zeit hatte, in die Muskulatur zu diffundieren, sodaß es dann auch bei der zweifelsohne vorhandenen reaktiven Hyperämie äußerst rasch abtransportiert werden konnte.

Die Versuchsergebnisse mit den durchblutungsfördernden Substanzen zeigten, daß anscheinend eine Steigerung der peripheren Durchblutung in der Lage ist, die Elimination von Xe^{133} zu beschleunigen, wie sich das am auffälligsten bei dem Versuch zeigte, in dem eine Gefäßdilatation mit Prostigmin und großen Dosen

Acetylcholin hervorgerufen wurde. Die mit Adrenalin i.v. behandelten Ratten zeigten jedoch mit einer Halbwertszeit von 13 min. eine auffallende Ähnlichkeit mit der Bezugskurve. An sich sollte Adrenalin die Gefäße der Skelettmuskulatur dilatieren und damit die Xe Elimination beschleunigen. Daß dies nicht der Fall war, könnte am schnellen Abbau von Adrenalin liegen, bzw. daran, daß die injizierte Menge bereits zum Lungenödem und damit zur Pneumonose geführt hat.

Recht auffällig waren die Resultate der folgenden Versuche. Gemeint sind die Versuchsergebnisse mit Strychnin und den Rechteckstromreizen. Diesmal, wenn eine Kontraktur, ausgelöst durch Strychnin oder den Strom erfolgte, preßte der Muskel das in ihm enthaltene Blut und damit auch das Xe¹³³ aus, es erfolgte ein steiler Abfall der Aktivität, die bald wegen der Ischämie in ein Plateau überging, in der krampf-freien Phase dann eine reaktive Hyperämie und Normalisierung, bis die Kontraktur von neuem einsetzte.

Nach der Arbeit sahen wir einen schnelleren Abfall der Aktivität als in Ruhe. Jedoch liegen die beiden Kurven in ihrem ersten Abschnitt, auf den es vor allem ankommt, dicht beieinander, obwohl sich doch die Durchblutung im arbeitenden Muskel, verglichen mit der Ruhedurchblutung, verzehnfachen kann.

(nach GAUER)

Die Ergebnisse der Meßversuche am Hund wollen wir etwas ausführlicher diskutieren, da sie den Hauptversuch dieser Arbeit darstellten und einen Vergleich zwischen der neuen Xe¹³³ Clearance-Methode und der alten Bubble-Flow-Methode erlaubten.

Bei einem Versuchshund ließ sich die Durchblutung zur unteren Extremität mit einer Schlauchklemme genau

einstellen. Wie aus Abb. 10 und 11 ersichtlich, änderte sich der gleichmäßige Abfall der Aktivitätskurven nirgends. Die Durchblutung wurde aber einmal von 70 ml/min. auf 30 ml/min. und einandermal sogar auf 10 ml/min. gedrosselt und letzterer Zustand 15 Minuten belassen. Interessanterweise überstieg die Durchblutung, wenn die Drosselung freigegeben wurde, jeweils ihren Ausgangswert, was wir als reaktive Hyperämie deuteten.

Als gefäßdilatierendes Mittel diente bei einem anderen Versuchshund das bereits erwähnte Tolazolin. Bei der ersten kleinen i.a. verabreichten Dosis zeigte nur ein etwa 2 Min. dauernder Spike in der Durchblutungskurve eine 100 %ige Erhöhung des allerdings sehr geringen Ausgangswertes an. Aber nach i.a. Applikation der doppelten Menge Tolazolin stieg die Durchblutung auf den vierfachen Wert. Jedoch ließ sich auch hier keine Änderung im Verlauf der Radio-Xe Kurve erkennen.

Beim letzten Hund ließ das i.a. verabreichte Arterenol im Laufe von 5 Minuten die Durchblutungsgröße von 15 ml/min. auf 5 ml/min. absinken; doch auch hier zeigte der stete Abfall der Aktivitätskurve keine Änderung.

Leider war es uns wegen der langdauernden Versuche und des daraus resultierenden schlechten Zustandes der Versuchstiere nicht möglich, jeweils noch einen Kontrollversuch ohne Änderung der Durchblutung auszuführen, doch schien uns dies auch nebensächlich, da hier in erster Linie geprüft werden sollte, ob sich die Xe^{133} Elimination momentan bei einer meßbaren Steigerung oder Minderung der Durchblutung ändert. Daß Knicke in der Aktivitätsabfallkurve

möglich sind, haben allerdings die Versuche gezeigt, in denen mit Strychnin bzw. elektrischem Strom Kontraktionen der Extremitätenmuskulatur hervorgerufen wurden, die Blut und Lymphe und damit auch Radio-Xe aus dem Gewebe herauspreßten. Anscheinend diffundiert das Edelgas aber wegen des steilen Konzentrationsgefälles Gewebe-Blut doch so gut, daß es auch bei merklich gedrosselter Durchblutung noch gleichmäßig aus dem Gewebe abtransportiert wird, während eine Steigerung der Durchblutung auch zu einem beschleunigten Abtransport von Xe¹³³ führt. Dies würde auch den Ergebnissen der anfangs zitierten Autoren nicht widersprechen, die ja auch keinen signifikanten Unterschied in der Ruhedurchblutung von Gesunden und Patienten mit obturierenden Gefäßkrankheiten fanden, sondern diesen erst nach einer in Ischämie geleisteten Arbeit registrieren konnten, nachdem ganz zweifellos die reaktive Hyperämie bei den Gesunden höher war als bei den Patienten.

V. Zusammenfassung

1. Wir bemühten uns im ersten Arbeitsgang, die Elimination von Xe^{133} aus den verschiedenen Geweben zu studieren. Dabei fanden wir eine rasche Elimination des Edelgases aus dem Peritonealraum und ein langes Verweilen im Nackenfettgewebe. Die Resorptionsgeschwindigkeit aus der Muskulatur lag dazwischen.
2. Im zweiten Teil unserer Arbeit untersuchten wir den Ausscheidungsmodus von Xe^{133} . Es ließ sich beweisen, daß das Gas nur durch die Lungen ausgeschieden wird und bei normaler Lungenfunktion im Blut post pulmonem nicht mehr nachgewiesen werden kann.
3. Im letzten Abschnitt wurde der Abtransport von Xe^{133} aus der Muskulatur bei verschiedener Durchblutung der Muskulatur gemessen. Hier konnten wir einen einwandfreien Zusammenhang zwischen Durchblutungsgröße und Schnelligkeit des Gasabtransportes nicht feststellen. Die Methode ist daher für eine quantitative Durchblutungsmessung nicht geeignet.

VI. Literatur

- Aschoff, J., Wever, R. " Zum Gebrauch der neuen Stromuhrelemente". Pflügers Archiv 264 191 (1957) "Elektromagnetische Strommessung" Zeitschrift Biologie 98 26 (1937)
- Baumgartner, G., Grupp, G. und Janssen, S. "Untersuchungen zu einem automatisch registrierenden Bubble-Flow-Meter" Pflügers Archiv 261 575 (1955)
"Quantitative Untersuchungen über Elastizität und Kontraktilität peripherer menschlicher Blutgefäße in vivo"
(Methodik: Verschußplethysmographie) Pflügers Archiv 266 130-149 (1958)
- Conn, Jr., Hadley, L. "Equilibrium distribution of radioxenon in tissue. Xenon-hemoglobin association curve" Journal of applied physiology 16 (6) 1065-1070 (1961)
- Dollery, C.T. and Hugh-Jones, P. "Use of Radioactive Xe¹³³ for Studies of regional lung-Function" Brit. - Med. J. II 10006 (Oct. 1962)
- Graubner, W. und Peters, G. "Lobelin und Lobelinalkaloide" Handbuch der exp. Pharmakologie. Ergänzungswerk. 11 (1955)

- Heim, W. und
Schumacher-Frost "Radioaktive Isotope in
der Chirurgie" (1961)
- Hensel, H. "Fortlaufende Registrierung
der Muskeldurchblutung am
Menschen mit einer Calorimeter-
sonde" Pflügers Archiv 259
267-280 (1954)
- Janssen, S. "Vergleich und Kritik ver-
schiedener Durchblutungs-
methoden" , Pflügers Archiv
264 198 (1957)
- Kety, S.S. "The theory and applica-
tions of the exchange of
inert gas at the lungs and
tissues" Pharmacological
Reviews Vol. 3 (1951)
- Landois, L. -
Rosemann, H.U. "Lehrbuch der Physiologie
des Menschen", 28. Auflage,
171/172, 177/181
- Lassen, H.A.,
Lindbjerg, J., Munck, O. "Measurement of Blood-Flow
through skeletal Muscle
by i.m. injection of
Xe¹³³" The Lancet
March 28 , 686 (1964)
- Mallet, B. L. and
Veall, N. "Messung der Hirndurchblu-
tung bei Hypertension mit
Hilfe von RAXe Einatmung und
extracranialer Aufzeichnung"
Lancet I : 1081-2 (18th May
63)

Möller, K.O.

"Pharmakologie"

4. Auflage, 380-400 u.

412-427

Pabst, H.W.

"Isotopenmethoden zur Untersuchung der peripheren Zirkulation" Ärzt. Forschung XVII 265-271 (1963)

Selye, H.

"Textbook of Endocrinology"

Second Edition

117/122/123 (1949)

Slack, W.K.

"Cerebral Circulation

Studies during hypotensive anaesthesia using radioactive Xe"

Lancet I : 1082-3

(May 1963)

Lebenslauf

Am 30.6.1941 wurde ich, Ulrich Will, als Sohn des Apothekers Werner Will und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Busch in München geboren. Die Kinderjahre verlebte ich in Glonn und Pöttmes in Oberbayern im Elternhaus. Nach vier Klassen Volksschule in Pöttmes schickte mich mein Vater auf das humanistische, von Benediktinern geleitete Gymnasium St. Stephan in Augsburg, in dessen angeschlossenen Seminar ich wohnte. Nach neun Jahren legte ich an der gleichen Schule das Abitur ab. Mein Wehrdienst im Bundesgrenzschutz führte mich nach Deggendorf in Niederbayern und nach Lübeck. Im Mai 1961 begann ich mit dem Medizinstudium in Würzburg, wo ich mich zwei Semester später dem Vorphysikum unterzog. Dann wechselte ich an die Freie Universität über, wo ich nach drei weiteren Semestern das Physikum ablegte. Kurz danach begann ich mit vorliegender Arbeit in der Radioisotopenabteilung im Hauptlaboratorium der Schering AG Berlin. Seit sechs Semestern widme ich mich dem klinischen Studium an der Freien Universität Berlin und beabsichtige, im August 1966 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

